

# بررسی اثر فاکتورهای مختلف در سیربالینی و تظاهرات بیماری فنیل کتون اوری در بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی شهید اکبر آبادی

## چکیده

دکتر سیدضیاءالدین مظهری \*

فنیل کتون اوری (PKU) عارضه‌ای متابولیکی، ارثی است که به علت فقدان کامل یا کاهش شدید فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز یا سایر کوفاکتورهای چرخه متابولیک فنیل آلانین ایجاد می‌گردد. در این مطالعه پس از بررسی ۳۱۲ بیمار مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی شهید اکبر آبادی مشخص شده، که این بیماران مجموعاً حاصل ۲۱۵ ازدواج بوده‌اند که ۱۹۲ مورد از این ازدواج‌ها به صورت فامیلی بوده است. همچنین مشخص شده که اغلب این خانواده‌ها، جهت پیگیری و تشخیص نوع بیماری فرزندانشان به چندین متخصص مراجعه نموده و سطح فرهنگ و درآمد آنها در این راستا نقشی نداشته است. برعکس، موفقیت در اجرای دستور رژیم درمانی، مداومت و پیگیری مرتب در به کنترل درآوردن سیر بیماری و ایجاد امکانات لازم، در ارتباط تنگاتنگ با سطح فرهنگ و توان مالی خانواده‌ها بوده است.

در بررسی‌های انجام شده، هزینه بالای تأمین مواد جایگزین و انجام آزمایشات مورد نیاز جهت ادامه رژیم درمانی، فشارهای روحی ناشی از داشتن فرزند یا فرزندان مبتلا بخصوص در خانواده‌های شهرستانی، از علل عدم پیگیری اقدامات لازم و کنترل‌های اعمال شده در بیماران بوده است. از هم جدا شدن والدین مبتلایان و یا پناه بردن آنها به دامن اعتیاد، بی‌آمد عدم تحمل فشارهای روحی، جسمی اجتماعی و اقتصادی ناشی از بیماری فرزندانشان بوده و خواهد بود. برای کاهش شیوع بیماری و جلوگیری از بروز مجدد آن، توصیه می‌شود که از ازدواج فامیلی خانواده‌های دارای زمینه بیماری ممانعت گردد و همچنین امکاناتی فراهم آید تا علاوه بر تشخیص به موقع بیماری، کودکان مبتلا هم تحت حمایت و پوشش قرار داده شوند.

کلیدواژه‌ها: ۱) فنیل کتون اوری ۲) فنیل آلانین هیدروکسیلاز ۳) ازدواج فامیلی

## مقدمه

کبدی اعلام نمود<sup>(۶)</sup> و در همان سال پروفیسور بیکل (Bickel) اولین رژیم درمانی را با جیره غذایی فقیر از فنیل آلانین شروع نمود<sup>(۱)</sup> که نیهان و ساکاتی (Nyhan & Sakati) نیز در سال ۱۹۸۷ صحت چنین درمانی را مورد تأکید قرار داده‌اند.<sup>(۹)</sup> از رویدادهای مهم در تاریخچه، تشخیص و درمان این

در سال ۱۹۳۴ یک پزشک متخصص کودکان بنام فولینگ (Folling) برای اولین بار به بیماری برادر و خواهر عقب مانده‌ای اشاره نمود که افزودن کلروفوریک به پیشاب آنها باعث تغییر رنگ ادرار به سبز زیتونی می‌گردید.<sup>(۴)</sup> جروی (Jervis) در سال ۱۹۵۳ این ناهنجاری متابولیکی را ناشی از اختلال بوجود آمده در فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز

\* عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

اوری (غیر از اختلالات کوآنزیمی) به سهولت قابل تشخیص می باشد ولی اکثریت قریب به اتفاق مبتلایان مورد بررسی در مرکز آموزشی و درمانی شهید اکبرآبادی پس از سپری شدن فرصتهای طلایی سنی، با علائم کلینیکی غیر قابل برگشت و یا با عدم توفیق در ادامه رژیم درمانی به این مرکز مراجعه نموده و می نمایند. لذا برای ریشه یابی این موضوع و بررسی دلایل عدم تشخیص و تعیین پارامترهای مختلف و مؤثر، ۳۱۲ کودک مبتلای مراجعه کننده به این مرکز مورد بررسی قرار گرفته اند.

### روش بررسی

الف - برای جمع آوری اطلاعات علاوه بر مشاهده طولانی مدت و مقطعی مراجعین، بررسی پرونده و سابقه بیماری آنها و یافته های کلینیکی و پاراکلینیکی، پرسشنامه ای نیز تدوین و اطلاعات تکمیلی از طریق مصاحبه حضوری با پدرو مادر مبتلایان حاصل شده و اطلاعات بدست آمده پس از طبقه بندی و آنالیز به صورت جداگانه برای هر یافته تنظیم شده است.

ب - به علت عدم دسترسی به امکانات پیشرفته، و صرفاً استفاده از چند روش آزمایشگاهی ساده نظیر تست کلروفریک، تست گاتری، تست فلورومتري، کروماتوگرافی کاغذی و کروماتوگرافی  $TL$ ، طبعاً در این مطالعه تفکیک دقیق بیماران مورد بررسی از نظر نوع دقیق اختلال آنزیمی و کوآنزیمی امکان پذیر نبوده و به همین دلیل برای شروع درمانهای لازم، به غیر از سطح فنیل آلانین سرم خون مبتلایان هیچ عامل دیگری نظیر کاهش یا فقدان کوآنزیمهای تتراهیدروبیوپترین، دی هیدروپتیریدین ردوکتاز و گوانازین تری فسفات سیکلو هیدرولاز مورد بررسی قرار نگرفته است. البته لازم به تذکر است که متأسفانه امکان تشخیص های قبل از تولد و مشخص نمودن افراد هتروزیگوت با بهره گیری از آنالیز  $DNA$ ، نه تنها در دسترس مرکز آموزشی و درمانی شهید اکبرآبادی قرار نداشته، بلکه وجود چنین امکاناتی در سایر بخش های دولتی و خصوصی نیز بعید به نظر می رسد.

### نتایج

از فاکتورهای بسیار مهم در درمان مبتلایان، زمان تشخیص

اختلال متابولیکی، روشی بود که در سال ۱۹۶۳ از طرف سوزی و گوتری (*Susi & Guthrie*) ارائه گردید که امکان تشخیص سریع بیماری را در نوزادان مبتلا در روزهای اول زندگی ممکن می ساخت. (۵) مشخص شدن جایگاه ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز در روی کروموزوم شماره ۱۲، در سال ۱۹۸۴ توسط لیدسکی (*Lidsky*) و تعیین ساختار مولکولی آن در سال ۱۹۸۶ توسط دیله لا (*Dilella*) و همکارانش و کشف پلی مورف های تجزیه کننده محل ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز در روی  $DNA$  این امکان را فراهم آورد تا ابتلای جنین به بیماری فنیل کتون اوری قبل از تولد معلوم گردد. (۳ و ۸)

امروزه فرم های دیگری از بیماری نیز شناخته شده اند که ممکن است در اثر نقص در کوآنزیم های تتراهیدروبیوپترین (*Tetrahydrobiopterin*) و دی هیدروپتیریدین ردوکتاز (*Dihydrobiopterin*) و دی هیدروپتیریدین ردوکتاز ایجاد شوند. (۷) همچنین در موارد بسیار نادری علت بیماری، نقص در آنزیم گوانازین تری فسفات سیکلو هیدرولاز (*Guanosin triphosphat cyclohydrolase*) می باشد.

طبق عقیده جروی و نیهان (*Nyhan & Jervis*) عمده ترین آثار بیماری، عقب ماندگی ذهنی و بوی مخصوصی است که در اغلب مبتلایان دیر تشخیص داده شده، ملاحظه می گردد و در اکثریت قریب به اتفاق بیمارانی که رژیم درمانی نشده اند، ضریب هوشی ( $IQ$ ) زیر ۵۰ می باشد. (۶ و ۹)

سایر علائم و یافته های بالینی که در بعضی از مبتلایان مشاهده می گردد عبارتست از: استفراغ، ضایعات پوستی، تحریک پذیری، تشنج، فلج مغزی، اسپاسم، هیپرتونی، محدودیت شدید حرکتی، ناتوانی در تکلم، ازدیاد فعالیت، ناموزونی حرکات دست، اشکالات تعادلی در راه رفتن، تکرار طوطی وار کلمات بدون فهم و درک آنها، لرزش و ناآرامی، فاصله زیاد دندانهای جلو، صافی کف پا، چسبندگی انگشتان، میکروسفالی، کمبود مینای دندانها و علائم ناشی از خارج شدن مواد معدنی از استخوانها. (۶ و ۹)

گرچه با استفاده از روشهای ساده و قابل دسترس از قبیل: تست گاتری، تستهای فلوریمتری، تستهای کروماتوگرافی  $TL$ ، تست کلروفریک، اندازه گیری میزان فعالیتهای آنزیم و انجام تستهای تحمل، انواع فنوتیپهای شایع فنیل کتون

اقدامات درمانی مؤثر امکان پذیر نبوده است. (جداول ۱ و ۲) و این امر، خصوصاً امروزه که نه تنها در نوزادان تازه متولد شده بلکه با انجام آمیوسنتز حتی در جنین‌های هتروزیگوت نیز بیماری قابل تشخیص است، توجه و تعمق بیشتری را می‌طلبد.

بیماری و برقراری رژیم درمانی می‌باشد ولی متأسفانه از ۳۱۲ بیمار مورد بررسی فقط بیماری ۲۱ نفر از آنها (۶/۷۳ درصد) در فاصله زمانی چند روز بعد از تولد تا ۳ ماهگی تشخیص داده شده و در بقیه مبتلایان (۹۳/۲۷ درصد) تشخیص بیماری تا سن ۱۳ سالگی به طول انجامیده و در نتیجه سپری شدن فرصتهای مناسب سنی، در اکثریت بیماران، انجام

جدول (۱) - توزیع فراوانی بیماران تشخیص داده شده از بد تولد تا ۲۴ ماهگی

سن بر حسب ماه	۳-۰	۶-۳/۱	۹-۶/۱	۱۲-۹/۱	۱۵-۱۲/۱	۱۸-۱۵/۱	۲۱-۱۸/۱	۲۴-۲۱/۱
تعداد به نفر	۲۱	۱۴	۱۵	۳۲	۲۳	۴۱	۱۵	۲۷
درصد	۶/۷۳	۴/۴۸	۴/۸۰	۱۰/۲۵	۷/۳۷	۱۳/۱۳	۴/۹۰	۸/۶۵

جدول (۲) - توزیع فراوانی بیماران تشخیص داده شده از ۲ الی ۱۳ سالگی

سن بر حسب سال	۳-۲	۴-۳/۱	۵-۴/۱	۶-۵/۱	۷-۶/۱	۸-۷/۱	۹-۸/۱	۱۰-۹/۱	۱۱-۱۰/۱	۱۲-۱۱/۱	۱۳-۱۲/۱
تعداد به نفر	۵۶	۲۳	۱۴	۱۱	۳	۴	۴	۴	۲	۲	۱
درصد	۱۷/۹۴	۷/۳۷	۴/۴۸	۳/۵۲	۰/۹۶	۱/۲۸	۱/۲۸	۱/۲۸	۰/۶۴	۰/۶۴	۰/۳۲

مراجعه به ۵-۴ متخصص صورت گرفته و این موضوع بیانگر آن است که تاچه میزان آگاهی عمومی جامعه نسبت به این بیماری ارثی نهفته و معلولیت‌زا با تظاهرات بالینی دیررس در سطح پائینی قرار دارد. (جدول ۳)

نکته قابل توجه دیگر در این بررسی، این بوده که برخلاف آن که انتظار می‌رفت با افزایش تعداد فرزندان مبتلا در خانواده، تشخیص ابتلای فرزند بعدی سریع‌تر صورت گرفته باشد ولی دیده شده که در بعضی از خانواده‌هایی که حتی ۲ یا ۳ فرزند مبتلا هم داشته‌اند تشخیص نوع بیماری فرزند بعدی آنها بعد از

جدول (۳) - تعداد پزشکان مراجعه شده و چندمین فرزند

تعداد پزشکان مراجعه شده و چندمین فرزند									
۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
۹	۲۶	۲۵	۲۳	۱۹	۳۴	۲۳	۲۱	۲۲	۲۹
۲۴	۸	۱۰	۸	۶	۸	-	-	-	-
۱۰	۲	۱	۱	-	-	-	-	-	-
۱	-	-	-	-	-	-	-	-	-
تعداد مراجعه کنندگان ۳۱۲ نفر									

توجه متخصصین مورد مراجعه نیز به سابقه خانوادگی در تشخیص به موقع بیماری بسیار مؤثر بوده است، چرا که در خانواده‌هایی که چندین فرزند بیمار وجود داشته که نوع بیماری آنها معلوم نبوده تشخیص و درمان نیز به سرعت صورت نگرفته است. (جدول ۴)

از طرف دیگر، همچنین در بررسی‌های بعمل آمده مشخص شده بین سن تشخیص بیماری با چندمین کودک مبتلا ارتباط عمیقی وجود دارد ( $df=3$   $X^2=17/29$ ) و تشخیص سریع کودک مبتلای بعدی به واسطه سابقه بیماری در خواهر و برادر و شناخته بودن نوع بیماری انجام گرفته و در این رابطه

جدول (۴) - ارتباط سن تشخیص بیماری با چندمین کودک مبتلا

تعداد فرزندان		یک	دو	سه	چهار	جمع کل
سن تشخیص	زیر ۳ ماهگی	۳	۱۳	۵	-	۲۱
	بالای ۳ ماهگی	۱۶۶	۱۰۱	۲۱	۳	۲۹۱
جمع		۱۶۹	۱۱۴	۲۶	۳	۳۱۲

### ارتباط بین بروز بیماری و خویشاوندی والدین

وجود ۱۹۲ مورد ازدواج فامیلی از مجموع ۲۱۵ ازدواج والدین کودکان مبتلا و همچنین بیماران مشابه در بستگان مبتلایان (جدول ۵) نمایانگر این واقعیت می باشد که اغلب خانواده های تحت بررسی از وجود ژن معیوب در خانواده های خود کاملاً بی اطلاع بوده اند که در نتیجه آن مجدداً به ازدواج های فامیلی ادامه داده و دارای فرزندان مبتلای دیگری نیز شده اند.

جدول (۵) - بروز بیماری و خویشاوندی والدین

زوجها	غیر خویشاوند	خویشاوند	جمع کل
درصد	۱۰/۶۹	۸۹/۳۱	۱۰۰
وجود بیماری مشابه در سایر وابستگان	۵ مورد	۳۳ مورد	۳۸ مورد

### رابطه بین تشخیص بیماری با سطح فرهنگ خانواده ها

اگرچه مسئله فرهنگ اجتماعی موضوع بسیار پیچیده و چند بعدی است و نمی توان تنها با تکیه بر میزان سواد کلاسیک محدوده آن را تعیین کرد ولی چون امکان تفکیک و اندازه گیری سایر پارامترهای اجتماعی برای پژوهشگر میسر نبوده، لذا پس از تقسیم بندی میزان تحصیلات خانواده های مورد مطالعه در ۳ گروه خوب (تحصیلات بالاتر از

دیپلم)، متوسط (راهنمایی تا دیپلم) و پائین (بی سواد تا سواد ابتدائی)، سطح فرهنگی آنها مورد بررسی قرار گرفته است. (جدول ۶)

که براساس نتایج بدست آمده، خانواده های دارای وضعیت تحصیلاتی خوب، درصد کمتری از مراجعه کنندگان را نیز تشکیل داده اند.

جدول (۶) - تفکیک بر حسب سن تشخیص و سطح تحصیلی خانواده مبتلایان

تعداد به نفر	تعداد	درصد
پائین	۷۶	۳۵/۳۴
متوسط	۹۶	۴۴/۶۵
خوب	۴۳	۲۰/۰۱

### تأثیر رژیم درمانی در جلوگیری از عقب ماندگی ذهنی مبتلایان

در سال ۱۹۷۱ پروفیسور بیکل (Bickel) و همکارانش بعد

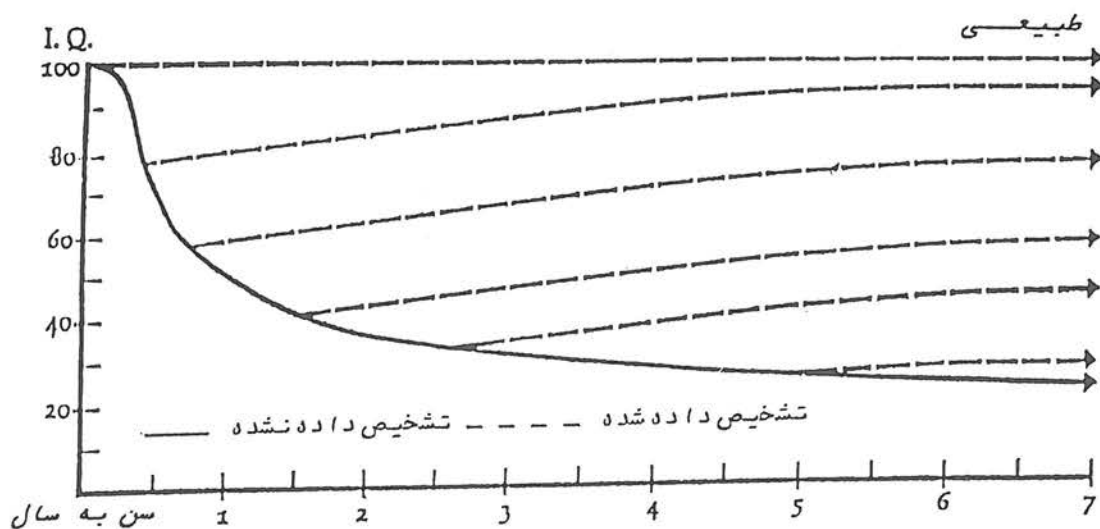
از سالها تجربه و مطالعه اعلام کردند که نسبت مستقیمی بین زمان تشخیص و آغاز رژیم درمانی مناسب و جلوگیری از

صدق نموده و ضریب هوشی آنها به نحو بارزی متأثر از زمان تشخیص بیماری و نحوه مراعات رژیم غذایی داده شده بوده است. (نمودار ۱)

توجه به اجرای صحیح رژیم‌های توصیه شده، مراجعه به موقع جهت کنترل سیر بیماری، اندازه‌گیری سطح فنیل آلانین سرم در فاصله زمانی تعیین شده، کنترل دقیق مصرف غذاهای مجاز و غیرمجاز، ارتباط مناسب با فرزندان از نظر توجیه علل عدم استفاده از غذاهایی که سایر بچه‌ها در سن و سال آنها میل می‌نمایند و بخصوص مقاومت در قبال توصیه‌های تجربی بزرگترهای خانواده، کاملاً متأثر از سطح تحصیل خانواده‌های دارای فرزند مبتلا بوده و حتی آگاهی‌های این خانواده‌ها از احتمال بروز مجدد بیماری باعث محدودیت در تعداد فرزندان آنها گردیده است.

عوارض بیماری وجود دارد و بعد از آن تعداد زیادی از پژوهشگران دیگر نیز این نظریهٔ پروفیسور بیکل را مورد تأیید قرار داده‌اند. از جمله روترواشمیت (Ruter & Schemit) در سال ۱۹۷۶ پس از بررسی ۱۵۲ بیمار و در سال ۱۹۷۷ پس از بررسی ۸۹ بیمار به نتایج مشابهی دست یافته و اعلام نموده‌اند که عامل عمدهٔ جلوگیری کننده از بروز تظاهرات کلینیکی مختلف این بیماری، تشخیص به موقع و برقراری رژیم مناسب می‌باشد.<sup>(۱۰)</sup> البته در صورت تشخیص دیر هنگام بیماری، برقراری رژیم غذایی مناسب حتی تا سن ۶ سالگی هم در افزایش ضریب هوشی مبتلایان مؤثر واقع می‌شود و لیکن در این موارد به هیچ وجه ضایعات ایجاد شدهٔ قبلی در سلولهای مغز ترمیم نخواهد شد.

در مطالعهٔ مانیز این مسئله در مبتلایانی که پس از تشخیص به موقع، تحت رژیم درمانی مناسبی قرار گرفته بودند کاملاً



نمودار ۱- ارتباط زمان تشخیص و برقراری رژیم درمانی با ضریب هوش مبتلایان

دادند بلکه حتی بعد از ورود به مدرسه نیز بدون کوچکترین زحمتی قادر به درک مفاهیم و حل مسائل بوده و با معدل‌های بالائی در پایان سال تحصیلی به کلاس بالاتر ارتقاء پیدا کرده‌اند. برعکس در گروه دیگری که مسائل را جدی نگرفته و در نتیجه پیرویک روش منظم و مناسب نیز نبوده‌اند، با وجود تشخیص زود هنگام، بعد از مدت کوتاهی کنترل سیر بیماری از دست خارج شده و سعی و تلاش به عمل آمده، بی نتیجه باقی مانده است. البته معدود خانواده‌هایی نیز بودند که علیرغم آن که بیماری فرزندشان به موقع تشخیص داده شده بود و رژیم

### روند سیر بیماری در مبتلایان زود تشخیص داده شده

در گروهی از بیماران که در فاصله زمانی کوتاهی بعد از تولد، مستقیماً یا به دنبال تشخیص و معرفی سایر متخصصین به مرکز آموزشی و درمانی شهید اکبرآبادی مراجعه نموده و والدین آنها نیز علاوه بر درک لزوم رعایت رژیم‌های درمانی، همکاری‌های لازم را هم به عمل آورده بودند، نتایج بسیار جالب توجهی بدست آمده بطوری که در این گروه از بیماران نه تنها عوارض مختلف و متنوع بیماری بروز نکرده و مانند کودکان سالم به رشد و نمو جسمی و ذهنی خود ادامه



غذائی توصیه شده را هم کاملاً رعایت می نمودند باز توفیقی در درمان مشاهده نگردید که این مسئله را می توان اینگونه توجیه نمود که شاید علت بیماری در این موارد، اختلالات متابولیکی، ناشی از کاهش کوآنزیم ها بوده که به علت عدم دسترسی به امکانات تشخیص آزمایشگاهی و مواد جایگزین لازم، در سیر بیماری نیز موفقیتی بدست نیامده است. البته لازم به یادآوری است که مشکلات عمده ادامه رژیم درمانی علاوه بر تأمین مواد جایگزینی و توانائی اقتصادی ارتباط کاملاً چشمگیری نیز با طول مدت بیماری و سن بچه های مبتلا داشته است.

همچنین در مطالعه اخیر مشخص شده که همه خانواده های مورد بررسی، اعم از فقیر و غنی و تحصیل کرده و کم سواد، به علت مشکلات طاقت فرسای ادامه رژیم غذایی خاص تحت فشار شدید روحی و جسمی بوده اند، چرا که از یک طرف با بزرگتر شدن بچه های مبتلا نیاز آنها به مواد غذایی از نظر حجم

و تنوع افزایش پیدا کرده و از طرف دیگر از میزان تمکین و تبعیت قبلی آنها نسبت به پدر و مادر کاسته می شود که وجود مشکلات فوق و همچنین تأثیر سایر فاکتورهای عذیده خارجی از قبیل دخالت های خارج از کنترل بستگان یا دسترسی بچه ها به منابع غذایی دیگر موجب عدم امکان ادامه رژیم غذایی دقیق توسط والدین شده و در نتیجه وضعیت بسیار رقت باری را در خانواده ها به وجود می آورد. بطوری که ما بارها و بارها شاهد از هم گسیختن پیوند خانوادگی بعد از سالها زندگی مشترک و یا پناه بردن پدر خانواده به اعتیادات مختلف بوده ایم که در این موارد کودکان مبتلانی که تا آخر عمر محکوم به تحمل وضع ناخوaste و تبعات ناشی از ارثیه شوم خود بوده اند در وضعیت بسیار رقت باری قرار می گرفتند. با وجود تمام این موانع و مشکلات، ادامه درمان در بیماران مورد بررسی کاملاً متأثر از سطح فرهنگ اجتماعی خانواده ها بوده است. (جدول ۷)

جدول ۷- تأثیر رژیم درمانی در ارتباط با سطح فرهنگ خانواده ها

سطح فرهنگی خانواده ها	پائین	متوسط	خوب
نتایج مثبت رژیم درمانی و کنترل سیر بیماری	۳۲	۷۱	۵۲
نتایج منفی و عدم تغییر در سیر بیماری	۸۲	۵۸	۱۷
جمع	۱۱۴	۱۲۹	۶۹
جمع کل	۳۱۲		

## نتیجه گیری و بحث

۱- عدم تشخیص زودهنگام بیماری و ازدست رفتن فرصتهای طلایی در ۹۳/۲۷ درصد بیماران مورد بررسی با عوامل زیر در ارتباط بوده است:

الف: بروز دیر هنگام علائم کلینیکی ناشی از تأثیر بیماری و تنوع تظاهرات بالینی و اختصاصی نبودن هیچ یک از علائم مشاهده شده با نوع بیماری، به غیر از بوی مخصوص عرق و ادرار که اغلب مورد توجه قرار داده نمی شود.

ب: کم بودن اطلاعات عمومی نسبت به این بیماری ارثی در سطح جامعه و کم بها دادن به آن از طرف متخصص محترم و پزشکان معالج

ج: عدم وجود تستهای غربالی برای کلیه متولدین و حتی خانواده های در معرض خطر (خانواده های دارای فرزند مبتلا

و ازدواج های فامیلی) و عدم توجه به ریشه یابی بیماری در خانواده های دارای فرزند مبتلا.

د: محدود بودن امکانات لازم برای انجام آزمایشهای تکمیلی و مورد نیاز برای بیماران مشکوک و یا تفکیک نوع ابتلاء (آنزیمی و کوآنزیمی) در بیماران تأیید شده.

۲- انجام ۱۹۲ مورد ازدواج فامیلی در بین والدین کودکان مبتلای مورد بررسی (از مجموع ۲۱۵ مورد ازدواج) و همچنین وجود بیماران دیگری در بین خانواده های ۱۹۲ زوج خویشاوند، که آنها نیز خود حاصل ازدواج های فامیلی بوده اند، بیانگر این واقعیت می باشد که:

الف: احتمال به وجود آمدن فرزند مبتلا به بیماری PKU در ازدواج های فامیلی نسبت به وصلت های غیر خویشاوندی بسیار بالاتر است.

ب: بدنیا آمدن فرزند مبتلا در ازدواج‌های خویشاوندی دیگری که در خانواده‌های دارای فرزند بیماری صورت گرفته و یا می‌گیرد، ضعف اطلاع رسانی و ناآگاهی از نحوه بروز بیماری را محرز می‌سازد.

۳- گرچه سطح فرهنگ و وضعیت اقتصادی خانواده‌ها و محل زندگی آنها جهت مراجعه، به مراکز درمانی و متخصصین ارتباطی ندارد ولی کنترل سیر بیماری و تحمل هزینه‌های سنگین انجام آزمایشهای گوناگون و تأمین موارد جایگزین کاملاً در ارتباط نزدیک با سطح فرهنگ، وضعیت اقتصادی و محل سکونت خانواده‌ها بوده و می‌باشد، خصوصاً آن که اغلب خانواده‌های مشتاق درمان و ساکن در شهرستانهای دور و نزدیک پس از مدتی به علت عدم امکان تأمین هزینه‌های مواد جایگزینی و آزمایشات و شدت مشکلات رفت و آمد و سکون در تهران از شدت ناچاری از ادامه درمان فرزندان خود چشم‌پوشی نمودند.

۴- به موازات فشارهای اقتصادی، اجتماعی و روانی ناشی از داشتن فرزند یا فرزندان مبتلا و عدم امکان کنترل و مراقبت لازم تعاقب بالارفتن سن و افزایش نیاز آنها به غذاهای جانشینی متنوع‌تر و عدم امکان تهیه آنها در کشور و مشکلات عدیده ناشی از تأثیر فاکتورهای متعدد اجتناب‌ناپذیر دیگر، فشارهای غیرقابل تحمیلی را به خانواده‌های دارای فرزند مبتلا وارد می‌سازد که بازتاب آنها به صورت اختلافات شدید خانوادگی تظاهر کرده و نهایتاً به از هم پاشیدگی کانون خانواده‌ها و گاه پناه‌بردن آنها به دامن اعتیادات مختلف منجر می‌گردد.

### پیشنهادهات

۱- ازدواج‌های فامیلی در کنار محاسن اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی خود به افزایش احتمالات بروز بیماریهای ارثی نهفته نیز منجر می‌گردند که تحمل عوارض ناشی از این بیماریها از توان خانواده‌ها خارج بوده و تمام عشق‌ها و محبتها را مبدل به نفرت و انزجار و دوستی و صمیمیت بین خانواده‌ها را به دشمنی منتهی می‌سازد لذا پیشنهاد می‌گردد که:

الف: تا آن جایی که امکان دارد از طریق رسانه‌های گروهی آگاهیهای کافی در ارتباط با ازدواج‌های فامیلی به کلیه

خانواده‌ها داده شده و دقت و توجه لازم در نحوه همسرگزینی توصیه گردد.

ب: اگر در خانواده‌هایی ازدواج فامیلی اجتناب‌ناپذیر تلقی می‌گردد حداقل قبل از انجام هراقدام جدی، مشاوره ژنتیکی و بررسی شجره‌نامه خانواده‌ها الزامی شود.

ج: در صورت تولد اولین فرزند مبتلا از بچه‌دار شدن مجدد بدون مشورت پزشک و انجام آزمایشات لازم جداً خودداری شود و حتی در صورت داشتن فرزند و یا فرزندان سالم نیز استفاده از روشهای جلوگیری از بارداری به طور جدی مورد توجه قرار گیرد.

۲- بادر نظر گرفتن اثرات بسیار مخرب تولد فرزند معلول بر روند زندگی خانواده‌ها و هزینه بسیار بالای تهیه و تأمین نیازهای داروئی و غذائی کودکان قابل کنترل و درمان و نگهداری عقب‌افتادگان ذهنی در مراکز دولتی یا خصوصی، پیشنهاد می‌شود:

الف: تستهای غربالی تشخیص بیماری درمورد کلیه نوزادان انجام شود چراکه بدین ترتیب هم بیماران به موقع تحت کنترل قرار می‌گیرند و هم خانواده‌های دارای زمینه ارثی مشخص می‌گردند.

ب: پیام‌های آموزشی ساده و قابل اجرا برای زوجهایی که قصد ازدواج دارند تهیه و در سطح کشور توزیع گردد. و همچنین دوره‌های آموزشی کوتاه مدت برای زوج‌های جوانی که هیچ اطلاعی از مسائل مختلف در ارتباط با سلامتی خود و نسلی که از آنها به وجود خواهد آمد ندارد ترتیب داده شود و ارائه گواهی شرکت در این دوره‌ها جهت جاری نمودن عقد ازدواج اجباری گردد.

ج: از آنجا که متخصصین در تشییت و توسعه سلامت جامعه نقش کلیدی و بسیار مهمی دارند لازم است جهت جلب توجه بیشتر این همکاران آخرین دستاوردهای علمی در تمام زمینه‌های معلولیت‌زا از طرف متخصصین فن گردآوری شده و چکیده آنها به طور مرتب در اختیار ایشان قرار داده شوند.

۳- آزمایشگاههای تشخیص طبی دولتی و خصوصی در شناخت به موقع اغلب بیماریهای متابولیکی، از جمله PKU قبل از فوت وقت و بروز علائم کلینیکی، نقش بسیار ارزنده‌ای

ب: امکانات مورد نیاز برای تشخیص به موقع و پیگیری های لازم بیماران در تمام مراکز آموزشی درمانی فراهم گردد.

ج: به منظور حمایت و مساعدت خانواده های نیازمند، تأسیس انجمن حمایت از بیماری های ارثی می تواند بسیار کمک کننده باشد.

د: بذل توجه و عنایت مسئولین بهداشتی به این مسائل باعث خواهد شد که در دراز مدت از تعداد معلولیتها کاسته شده و نهایتاً علاوه بر صرفه جویی قابل توجه در هزینه های درمان و نگهداری این معلولین، از رنج و گرفتاری های زیاد تعداد زیادی از خانواده ها نیز جلوگیری به عمل آید.

دارند ولی متأسفانه این آزمایشگاهها در اغلب موارد فاقد امکانات لازم برای مشخص نمودن دقیق نوع اختلال آنزیمی و کوآنزیمی مسئول بیماری می باشند و حتی بیشتر آنها از ساده ترین امکانات نیز برای انجام تست گاتری و اندازه گیری سطح فتیل آلانین به روش فلورومتري یا سایر روش های روتین دیگر برخوردار نیستند و همچنین در اغلب مراکز استانها و شهرستانها عملاً هیچ اقدامی میسر نبوده و بیماران رهسپار تهران می گردند. لذا پیشنهاد می شود که:

الف: تمهیداتی اندیشیده می شود که امکانات لازم و مواد مورد مصرف آزمایشگاهها با تسهیلات دولتی تهیه و توزیع گردد.

## References

- 1) Bickel, H, Und mitarb; The influence of phenylalanin intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child; Acta. Paediatr., Scand; 43(64); 1954
- 2) Bickel H, Kaiser Grubels; Uber die phenylketonurie; Dtsch, Med, Wschr; 96; 1971; PP: 1415-1423
- 3) Dilella Ag, Kwok SCM, Ledley, FD, Marvit, Woo; Molecular structure and polymorphic map of the human phenylalanine hydroxylase gene; Biochemistry; 25, 1986; PP: 743-749
- 4) Folling; Uber Ausscheidung von phenyl brennztrubensaure in den harn als stoffwechsel anomalie in verbindugn mit imbezillitat; Z. Physiol. Chem; 227; 1934; P: 169
- 5) Guthrie, R, Susi A.; A simple phenylalanine metod for detecting phenylketonuria in large

- populations of newborn infants; pediatrics; 12; 1963; PP: 338-343
- 6) Jervis G.A; Phenylketonuria; Ass Res Nerv Dis Proc; 33; 1954 P: 259
- 7) Kaufman S.; Enzymology of the phenylalanine-hydroxylating system; Enzyme, 38, 1987; PP: 286-295
- 8) Lidsky AS, Guttler F, Woo; Prenatal diagnosis of classic PKU by DNA analysis; Lancet 1985; (1) PP: 549-551
- 9) Nyhan WI, Sakati NA.; Diagnostic Recognition of Genetiic Disease; Lea, Febiger, Philadelphia S; 1987; PP: 100-112
- 10) Schmidt, Ruter E., Grubel, Kalsers; Phenylketonurie fruherfassung und geistige entwiicklung; Mscr, Kindderheilk (125) 1977; PP: 479-481



---

THE EFFECT OF VARIOUS FACTORS ON CLINICAL COURSE  
AND PRESENTATION OF PHENYLKETONURIA IN PATIENTS  
ADMITTED TO SHAHID AKBARABADI HOSPITAL

S.Z. Mazhari, Ph.D.\*

**ABSTRACT**

*Phenylketonuria (PKU) is a hereditary metabolic disorder which is caused by complete or near complete deficiency of phenylalanin hydroxylase or other cofactors of the phenylalanin metabolic cycle.*

*In this paper the data are collected from 312 patients who were referred to Shahid Akbarabadi Hospital .*

*These patients were the result of 215 marriages which were familial in 192 instances.*

*Most of these families referred to several specialists for diagnosis of the disease and from this point of view their socio-economic status had no effect.*

*On the contrary, successful diet therapy and follow up had close relation with socio-economic conditions.*

*The high cost of special diet and medical care and emotional tension secondary to this disease in these children and their families are the major causes of the failure to control the disease.*

*Divorce and addiction are the result of emotional tension in such families. Prohibiting familial marriage in those families with positive history is necessary for control and prevention of the disease.*

**Key words:**

- 1) Phenyl ketonuria
- 2) Phenylalanin hydroxylase
- 3) Matrimony of Relatives

---

\* Faculty Member of Iran University of Medical Sciences and Health Services